



Samenvatting van het proefschrift

Edith Kuiper

"Primary biliary cirrhosis: Diagnostic and therapeutic aspects"

Promotiedatum: 24 november 2010

Universiteit: Erasmus Universiteit
Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. H.L.A. Janssen

Co-promotor:

Dr. H.R. van Buuren

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de epidemiologie, pathogenese en kliniek van primaire biliare cirrhose (PBC). Dit hoofdstuk vat bovendien de huidige behandelmogelijkheden samen, inclusief levertransplantatie.

PBC en behandeling met UDCA

Biochemische respons en prognose

In hoofdstuk 2 wordt de prognostische betekenis van biochemische respons op ursodeoxycholzuur (UDCA) beschreven(1). De data laten zien dat voor met UDCA behandelde PBC patiënten de prognose op lange termijn verbetert, wanneer behandeling na 1 jaar resulteert in normalisering van voor de behandeling afwijkende serum bilirubine en/of albumine concentraties (responders). Na 1 jaar behandeling met UDCA was de transplantatie-vrije overleving voor responders, en non-responders na 5 jaar respectievelijk 95% and 70%, na 10 jaar 81% en 56% en na 15 jaar 69% en 47%.

Corpechot et al. verrichtten eerder een soortgelijke analyse waarbij biochemische respons echter gedefinieerd werd op basis van veranderingen van het alkalisch fosfatase, ASAT en bilirubine gehalte(2). Wanneer we deze respons-criteria toepassen op onze data resulteert dit in een even goed prognostisch onderscheid tussen responders en non-responders dan bij gebruik van de albumine en bilirubine criteria. Wij hebben een voorkeur voor de laatste omdat deze gemakkelijker toe te passen zijn.

In **hoofdstuk 2** wordt tevens beschreven dat het bekende Mayo prognostische model voor PBC de overleving van patiënten die behandeld worden met UDCA onderschat, met name voor de groep patiënten met een normaal bilirubine en albumine ten tijde van diagnose (3, 4). Deze constatering komt overeen met een therapeutisch effect van UDCA, met name in deze

patiëntengroep. Bovendien vonden wij dat behandeling ook de prognose verbetert voor patiënten met een meer gevorderde (gelet op afwijkend bilirubine en/of albuminegehalte) leverziekte, Deze gegevens suggereren dat UDCA een gunstig effect kan hebben ongeacht het stadium van de ziekte.

Los van de vraag of UDCA werkzaam is bij PBC patiënten, laten deze data zien dat biochemische respons criteria gebruikt kunnen worden om de prognose verder te specificeren.

Voor de meerderheid van de patiënten met PBC (bilirubine en albumine normaal) is de levensverwachting uitstekend en vergelijkbaar met die van de normale Nederlandse bevolking wanneer behandeling met UDCA wordt ingesteld. De overleving van patiënten met een gevorderde PBC (bilirubine en/of albumine afwijkend) is slechter dan die van de Nederlandse bevolking, maar zoals hierboven beschreven kan er gedifferentieerd worden op basis van de biochemische respons op UDCA.

Normalisering van bij diagnose afwijkend albumine en bilirubine dankzij behandeling met UDCA is geassocieerd met een verbeterde prognose en indirect met een therapeutisch effect van UDCA.

Placebo-gecontroleerde studies zijn de gouden standaard voor geneesmiddelenonderzoek. Echter nieuwe, grotere en langduriger placebo-gecontroleerde studies dan die al verricht zijn naar het effect van UDCA ten opzichte van placebo zijn niet meer haalbaar.

Onze gegevens suggereren dat patiënten die geen respons tonen bij behandeling met UDCA een slechtere prognose hebben en derhalve kandidaat zouden kunnen zijn voor aanvullende therapie.

Helaas is er vandaag de dag geen bewezen nuttige 2e lijns behandeling voor PBC beschikbaar. Aanvullende studies zijn nodig om het effect van nieuwe geneesmiddelen, zoals nor-UDCA, obetichol zuur en budesonide te testen.

Het langetermijneffect van UDCA op biochemische leverparameters

Hoofdstuk 3 bevestigt dat behandeling met UDCA een gunstig effect heeft op de gebruikelijke laboratorium levertesten, zoals bilirubine, albumine, alkalische fosfatase, ASAT en ALAT en dat het maximale effect bereikt wordt na 2 tot 3 jaar behandeling (5-7).

De effecten bij langdurig voortgezette behandeling zijn tot nu toe niet goed bekend. Wij vonden dat bij patiënten met een vroeg stadium van PBC het initiële effect op alkalische fosfatase, ALAT en IgM bij een behandelingsduur tot 15 jaar behouden blijft. Het effect op ASAT daarentegen was slechts tijdelijk. Tijdens langdurig voortgezette behandeling stijgt het bilirubine en daalt het albumine, maar deze veranderingen zijn minimaal en de waarden blijven binnen de grenzen van normaal. Opmerkelijk is dat IgM concentraties ook na jaren blijven dalen en bij vele patiënten normaal worden. Hoewel de veranderingen in bilirubine, albumine en transaminasen passen bij progressie van ziekte, zijn de absolute veranderingen klein en hebben deze waarschijnlijk weinig klinische betekenis.

PBC en hepatocellulair carcinoom

Hoofdstuk 4 laat de totale incidentie van hepatocellulair carcinoom (HCC) in een cohort met 375 met UDCA-behandelde PBC patiënten zien. Deze was bij een mediane follow-up van 9.7 jaar 2,4%. De jaarlijkse incidentie was 0.2%. 19% van alle lever gerelateerde doodsoorzaken was ten gevolge van HCC en in de ernstiger stadia van PBC maakt HCC 30% uit van de lever gerelateerde mortaliteit. Hoewel het absolute aantal patiënten met HCC in deze studie slechts 9 was, is HCC dus toch verantwoordelijk voor een substantieel deel van de puur levergerelateerde sterfte.

De belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van HCC was in de huidige studie het niet reageren op behandeling met UDCA, gedefinieerd zoals beschreven. De respons ontbrak bij 7 van de 9 patiënten met HCC. In deze subgroep van patiënten (non-responders) was de incidentie van HCC 9% na 10 jaar en 20% na 15 jaar.

Het achteraf berekende aantal patiënten dat gescreend zou moeten worden om 1 patiënt met HCC op te sporen was 11 voor deze subgroep.

In de groep patiënten met gevorderde PBC (bilirubine en albumine afwijkend) werd slecht 1 geval met HCC gezien. De lage incidentie in deze subgroep van patiënten met een ernstige leverziekte kan misschien verklaard worden door een combinatie van ernst van de ziekte en snel overlijden danwel levertransplantatie voordat HCC zich kan ontwikkelen. Hypothetisch zou het zo kunnen zijn dat continue ontstekingsactiviteit en cholestase in een lever met fibrose of zelfs cirrose de belangrijkste factoren zijn in de carcinogenese bij non-responders. Echter, dit is pure speculatie.

Volgens de Europese en Amerikaanse richtlijnen moet surveillance voor HCC overwogen worden bij patiënten met cirrose wanneer het risico om HCC te ontwikkelen tenminste 1.5% per jaar is (5, 8).

De incidentie van HCC bij patiënten met cirrose (ten tijde van diagnose), was in ons cohort slechts 0.2%. Voor UDCA non-responders was de incidentie 1.4%. Op basis hiervan zou surveillance vooral bij deze groep daarom nuttig kunnen zijn.

Nieuwe, prospectieve studies zijn nodig om te bevestigen dat het simpele, niet invasieve biochemische respons criterium beter is dan de aanwezigheid van cirrose om patiënten te selecteren die baat zouden kunnen hebben bij een screeningsprogramma.

PBC en lever transplantatie

Hoofdstuk 5 toont dat in Nederland zowel het absolute als het relatieve aantal lever transplantaties voor PBC in de afgelopen 20 jaar in geringe mate lijkt te dalen. De ernst van de ziekte ten tijde van transplantatie nam in de loop van de jaren iets af terwijl de leeftijd ten tijde van transplantatie hetzelfde bleef. In tegenstelling tot de beginjaren van de levertransplantatieprogramma's in Nederland (en elders) vormt PBC kwantitatief niet een belangrijke indicatie voor transplantatie

Gezien het feit dat bijna alle PBC patiënten in Nederland de afgelopen 10-15 jaar behandeld zijn met UDCA, is het mogelijk dat UDCA een rol speelt bij de daling in het aantal transplantaties. Echter, onze studieopzet was geenszins geschikt om dit op betrouwbare wijze te onderzoeken.

PBC - autoimmuun hepatitis overlap syndroom

5-10% van de PBC patiënten heeft een overlap syndroom met autoimmuun hepatitis (AIH). Herkenning van het overlap syndroom is belangrijk omdat behandeling met corticosteroiden de prognose duidelijk verbetert (9). Het stellen van de diagnose AIH bij patiënten met PBC is evenwel notoir lastig. In **Hoofdstuk 6** wordt de eerste studie beschreven waarin getracht wordt de "Parijs criteria" te valideren. Deze criteria zijn ontwikkeld om de diagnose PBC-AIH overlap syndroom te stellen (10). Volgens de criteria moet tenminste aan 2 van de 3 criteria voldaan worden, voor zowel de diagnose PBC als AIH. De overlap criteria voor PBC zijn: 1. serum ALP $\geq 2x$ de bovengrens van normaal of serum γ GT $\geq 5x$ ULN 2. AMA positiviteit 3. een leverbiopt met een floride galanglaesie. De overlap criteria voor AIH zijn: 1. serum ALAT $\geq 5x$ de bovengrens van normaal 2. IgG $\geq 2x$ de bovengrens van normaal of positiviteit van antistoffen tegen glad spierweefsel 3. een leverbiopt met "piecemeal" necrose (11).

Onze resultaten laten zien dat de "Parijs criteria" geschikt zijn om de diagnose PBC-AIH-overlap syndroom te stellen, en beter lijken te voldoen dan de "revised" en "simplified" autoimmuun hepatitis score systemen (12,13).

Bij "blinde" herbeoordeling van lever biopten (PBC, AIH en overlap syndroom) werd bij bijna 50% van de PBC patiënten destructieve cholangitis gezien. In andere series werd dit bij 20-65% van de patiënten gevonden (14, 15). De prevalentie van galgang veranderingen bij AIH patiënten was verrassend hoog. In totaal had 72% van de patiënten in meerdere of mindere mate een galgang afwijking; variërend van non-destructieve cholangitis in 43% van de gevallen tot destructieve cholangitis – een typisch kenmerk van PBC - in 24% van de gevallen. Deze data geven aan dat histologische criteria op zich weinig behulpzaam zijn bij het stellen van de diagnose overlapsyndroom.

Onze bevindingen betreffende de diagnostische waarde van de Parijs criteria ondersteunen hetgeen hierover gesteld is in de onlangs gepubliceerde Europese richtlijnen over cholestatische leverziekten (5). Internationale consensus over de diagnostische criteria is van groot belang. Gepubliceerde studies naar PBC-AIH-overlap syndroom zijn moeilijk met elkaar te vergelijken omdat verschillende diagnostische criteria toegepast zijn en een gouden standaard ontbreekt.

PBC en symptomen; cholestatische jeuk

Hoofdstuk 7 beschrijft dat colesevelam, een intestinale galzuur binder, de serum galzuren concentratie significant verlaagt bij patiënten met PBC en andere cholestatische aandoeningen, maar niet effectiever is dan placebo bij het verlichten van jeuk. Hoewel patiënten behandeld met colesevelam minder jeuk ervaarden, was dit ook het geval bij patiënten die met placebo behandeld werden. Er was bovendien geen verschil tussen beide groepen met betrekking tot het aantal patiënten met een significante respons en de mate van jeuk reductie, ook was er geen duidelijke relatie tussen een daling van de serum galzuurspiegel en de afname van jeuk.

Dit is de eerste gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie naar het effect van colesevelam op cholestatische jeuk en pas de tweede studie naar het effect van galzuurbinders voor deze indicatie. Het is een interessante vraag waarom de resultaten van de huidige studie negatief zijn, terwijl cholestyramine, een medicijn met een zwakkere capaciteit om galzuren te binden, universeel gezien wordt als de 1e lijns behandeling (16). Het gebruik van cholestyramine is met name gebaseerd op klinische ervaring (17, 18), de wetenschappelijke onderbouwing is echter zeer beperkt.

Toekomstige studies naar de pathogenese van cholestatische jeuk en daarmee naar nieuwe behandelingsmogelijkheden zijn noodzakelijk. ◀

Reference List

1. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, Den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009 Apr;136(4):1281-1287.
2. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008 Sep;48(3):871-877.
3. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006 Mar;130(3):715-720.
4. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006 Sep;101(9):2044-2050.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009 Aug;51(2):237-267.
6. Leuschner U, Guldutuna S, Imhof M, Hubner K, Benjaminov A, Leuschner M. Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994 Oct;21(4):624-633.
7. Van Hoogstraten HJ, Hansen BE, van Buuren HR, ten Kate FJ, van Berge-Henegouwen GP, Schalm SW. Prognostic factors and long-term effects of ursodeoxycholic acid on liver biochemical parameters in patients with primary biliary cirrhosis. Dutch Multi-Centre PBC Study Group. *J Hepatol* 1999 Aug;31(2):256-262.
8. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000 Apr;31(4):1005-1013.
9. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007 Jun;102(6):1244-1250.
10. Kuiper EM, Zondervan PE, Buuren HR. Paris Criteria Are Effective in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 Mar 19.
11. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998 Aug;28(2):296-301.
12. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999 Nov;31(5):929-938.
13. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008 Jul;48(1):169-176.

14. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000 Jun;31(6):1231-1238.
15. Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol* 1999 Mar;30(3):408-412.
16. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008;68(15):2163-2182.
17. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966 Mar;50(3):323-332.
18. Di PC, Tritapepe R, Rovagnati P, Rossetti S. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1984 Dec;6(12):773-776.